

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR2005/003934

International filing date: 22 November 2005 (22.11.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR
Number: 10-2004-0096390
Filing date: 23 November 2004 (23.11.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 22 February 2006 (22.02.2006)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원번호 : 10-2004-0096390

Application Number

출원년월일 : 2004년 11월 23일

Date of Application NOV 23, 2004

출원인 : 동화약품공업주식회사

Applicant(s) DONG WHA PHARM. IND. CO., LTD.



2006년 01월 23일

특허청

COMMISSIONER



◆ This certificate was issued by Korean Intellectual Property Office. Please confirm any forgery or alteration of the contents by an issue number or a barcode of the document below through the KIPOnet- Online Issue of the Certificates' menu of Korean Intellectual Property Office homepage (www.kipo.go.kr). But please notice that the confirmation by the issue number is available only for 90 days.

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2004.11.23
【발명의 국문명칭】	생체이용율을 향상시킨 경구용 제제
【발명의 영문명칭】	A preparation for oral improving bioavailability
【출원인】	
【명칭】	동화약품공업 주식회사
【출원인코드】	1-1998-001021-1
【대리인】	
【성명】	이원희
【대리인코드】	9-1998-000385-9
【포괄위임등록번호】	1999-019794-4
【발명자】	
【성명의 국문표기】	유제만
【성명의 영문표기】	RYU, Jei Man
【주민등록번호】	561125-1029516
【우편번호】	431-054
【주소】	경기도 안양시 동안구 부흥동 은하수아파트 207동 101호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	조순기
【성명의 영문표기】	CHO, Soon Ki
【주민등록번호】	670220-2475829
【우편번호】	431-834
【주소】	경기 안양시 동안구 호계3동 813번지 e 편한세상 115동 60 4호

【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	정세현
【성명의 영문표기】	JUNG, Se Hyun
【주민등록번호】	780722-1670225
【우편번호】	430-822
【주소】	경기 안양시 만안구 안양6동 427-28번지 302호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	성승규
【성명의 영문표기】	SEONG, Seung Kyoo
【주민등록번호】	700316-1392611
【우편번호】	430-032
【주소】	경기도 안양시 만안구 박달2동 대림한숲아파트 105동 1308호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	조은희
【성명의 영문표기】	CHO, Eun Hee
【주민등록번호】	690729-2691616
【우편번호】	442-152
【주소】	경기 수원시 팔달구 화서2동 진흥아파트 148동 701호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	안석훈
【성명의 영문표기】	AHN, Seok Hoon
【주민등록번호】	750427-1347510
【우편번호】	137-880

【주소】 서울 서초구 서초1동 1640-15호 무궁화주택 502호
 【국적】 KR
 【취지】 특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다.

대리인

이원희 (인)

【수수료】

【기본출원료】	0	면	38,000	원
【가산출원료】	24	면	0	원
【우선권주장료】	0	건	0	원
【심사청구료】	0	항	0	원
【합계】	38,000			원

【요약서】**【요약】**

본 발명은 수분과 접촉시 스스로 겔을 형성하는 특성을 가진 활성성분의 용출속도를 개선하여 생체이용율을 향상시킨 경구용 제제에 관한 것으로, 상세하게는 pH에 따라 난용성이며 수분과 접촉시 스스로 겔을 형성하는 특성을 가진 활성성분에 겔 형성을 저해하는 고분자를 혼합하고 또는 추가로 탄산염을 포함하여 과립화함으로써, 초기 용출단계에서 상기 화합물이 수분과 접촉시 빠르게 분산되어 용출속도를 증가시켜 생체이용율을 향상시킨 경구용 제제에 관한 것이다.

【대표도】

도 1

【명세서】

【발명의 명칭】

생체이용율을 향상시킨 경구용 제제{A preparation for oral improving bioavailability}

【도면의 간단한 설명】

- <1> 도 1은 본 발명에 따른 경구용 제제의 용출시험 결과를 나타낸 도이다.
- <2> 도 2는 본 발명에 따른 경구용 제제의 생체이용율을 나타낸 도이다.

【발명의 상세한 설명】

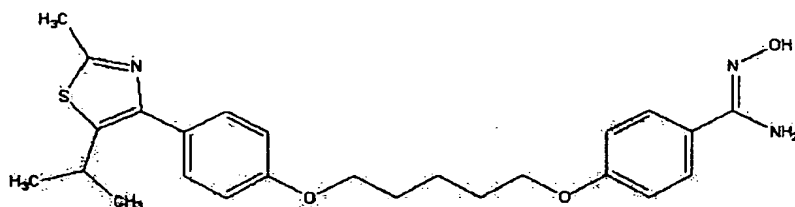
【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <3> 본 발명은 수분과 접촉시 스스로 겔을 형성하는 특성을 가진 활성성분의 용출속도를 개선하여 생체이용율을 향상시킨 경구용 제제에 관한 것이다.
- <4> 하기 화학식 1로 표시되는 N-히드록시-4-{5-[4-(5-이소프로필-2-메틸-1,3-티아졸-4-일)페녹시]펜톡시}-벤즈아미딘은 물에 녹기 어렵고, 약염기성 약물로 위액과 같은 낮은 pH에서 거의 이온화되며, 지용성이 크기 때문에 물에 대한 용해도는 강산성의 조건에서 약산 또는 약알칼리의 조건으로 감에 따라 (pH 3 ~ pH 7.5 사이) 낮아지고, pH 5에서부터 거의 녹기 어려우며, 수분과 접촉시 스스로 겔을 형

성하는 특성을 가진 물질이다.

【화학식 1】



<6> 본 발명자들은 상기 화학식 1의 N-히드록시-4-{5-[4-(5-이소프로필-2-메틸-1,3-티아졸-4-일)페녹시]펜톡시}-벤즈아미딘 및 그의 염이 파골세포의 기능을 저해하여 과다한 골흡수를 억제함으로써 골다공증의 예방 및 치료에 효과가 뛰어나다고 대한민국특허 공개공보 제 10-2003-8654 호에 밝힌바 있다.

<7> 제제학적인 측면에서 상기 화학식 1의 화합물은 용해도가 pH 의존적이어서 위액과 같이 낮은 pH에서는 이온화되어 수용해성이 있지만, 약산 및 중성의 pH에서는 거의 녹기 어렵기 때문에 생체내에서 적절한 약효 발현을 위해서는 의약제제가 위내에서 신속하게 분해되고, 제제에 함유되어 있는 약물이 신속하게 용출되어 흡수를 높일 수 있는 효과적인 제형 개발이 요구되었다.

<8> 그러나, 상기 화학식 1의 화합물은 pH 의존적이며, 정전기적 인력이 강하고, 소수성으로 젖음성이 매우 떨어질 뿐만 아니라, 수용액중에서 겔을 형성하는 특성이 매우 큰 약물로, 원료 약물을 경구투여할 경우 초기용출단계에서 제제의 표면에

서 부터 물을 서서히 흡수하고 겔화되어 제제의 표면에 점액성의 플러그를 형성한다. 이는 제제속으로의 빠른 수분의 침투를 방해하고, 약물 입자들의 분산을 더욱 지연시켜, 제제의 형태를 그대로 유지한 채 겔 덩어리를 형성한다. 이후 약물이 수분과 접촉한 겔층에서 서서히 용출되어 흡수되기 때문에 약효를 발휘하는데 충분한 생물학적 이용성을 확보하기 어려운 단점이 있다.

<9> 일반적으로 난용성 약물의 용출속도를 높이기 위한 약제학적인 방법으로는 약물 입자경의 미세화, 결정다형, 무정형, 분무건조, 혼합분쇄, 수용성 고분자 물질에 의한 고체 분산체, 용매화 화합물, 첨가제와의 상호작용 등의 방법이 제시되어 왔다. 그 중에서, 난용성인 약물의 용출속도를 증가시키기 위한 수단으로, 난용성 약물을 약리적으로 활성이 없는 수용성 고분자와 결합시켜 고체분산체를 형성시키는 방법이 많이 알려져 있다(Albert et al., International Journal of Pharmaceutics, Vol. 104, p169-174, 1994; J. M. Gines et al., International Journal of Pharmaceutics, Vol. 143, p247-253, 1996). 그러나 이러한 약제학적 방법들이 많이 알려져 있다 해도 상기 화학식 1의 화합물은 물성, 즉 초기 용출단계에서 스스로 단단한 형태의 겔을 형성하는 물리적인 특성으로 인하여 흔히 종래 난용성 약물을 가용화시키는 기술만으로는 용출속도를 크게 개선시키지 못하였으며, 특히 고체분산체로 제조된 경우 상기 화학식 1의 화합물의 용출을 전혀 개선시키지 못하고 오히려 용출을 저해하는 효과를 가져왔다. 이는 흔히 사용하는 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 등의 수용성 고분자가 상기 화학식 1의 화합물의 물성, 즉 초기 용출단계에서 스스로 단단한 형태의 겔 형성을

효과적으로 저해하지 못하고 오히려 겔 형성을 더욱 가속화 시켰기 때문이라고 판단된다.

<10> 또한, 상기 화학식 1의 화합물은 겔보기 밀도가 작은 매우 벌크한 물질이며, 정전기적 인력도 매우 강하여 입자간의 뭉침현상이 매우 크기 때문에 제제공정에서 여러 가지 부형제와의 혼합성이 떨어지고, 유동성이 좋지 않아서 제제의 균질성과 재현성을 확보하기가 어려운 문제점을 가지고 있다.

<11> 이에, 본 발명자들은 상기 화학식 1의 화합물의 겔 형성을 효과적으로 억제하여 용출속도를 크게 향상시킬 수 있는 방법에 대하여 연구하던 중, 상기 화학식 1의 화합물 및 그의 염에 겔 형성을 저해하는 고분자를 포함시킨 경구용 제제 또는 추가로 탄산염을 포함한 경구용 제제를 제조한 경우, 초기 용출단계에서 상기 화학식 1의 화합물이 수분과 접촉시 빠르게 분산되어 용출속도를 증가시킴으로써 생체이용율을 향상시킴을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<12> 본 발명은 수분과 접촉시 스스로 겔을 형성하는 특성을 가진 활성성분의 용출속도를 개선하여 생체이용율을 향상시킨 경구용 제제를 제공하고자 한다.

【발명의 구성】

<13> 본 발명은 수분과 접촉시 스스로 겔을 형성하는 특성을 가진 활성성분의 용

출속도를 개선하여 생체이용율을 향상시킨 경구용 제제를 제공한다.

<14> 이하, 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

<15> 본 발명은 N-히드록시-4-{5-[4-(5-이소프로필-2-메틸-1,3-티아졸-4-일)페녹시]펜톡시}-벤즈아미딘 및 그의 염과 겔 형성을 저해하는 고분자를 포함하는 생체이용율을 향상시킨 경구용 제제를 제공한다.

<16> 또한, 본 발명은 상기 경구용 제제에 추가로 탄산염을 포함할 수 있다.

<17> 본 발명의 경구용 제제에서 상기 N-히드록시-4-{5-[4-(5-이소프로필-2-메틸-1,3-티아졸-4-일)페녹시]펜톡시}-벤즈아미딘은 약제학적으로 허용가능한 염으로 사용될 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 인산 등, 유기산으로는 구연산, 초산, 젖산, 주석산, 푸마르산, 포름산, 프로피온산, 옥살산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 말레인산, 벤조산, 글루콘산, 글리콜산, 숙신산, 4-모폴린에탄설폰산, 캄포설폰산, 4-니트로벤젠설폰산, 히드록시-O-설폰산, 4-톨루엔설폰산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산 또는 아스파르트산 등이 사용될 수 있으며, 바람직하게는 무기산으로 염산, 유기산으로 메탄설폰산이 사용될 수 있고, 특히 메탄설폰산염이 바람직하다.

<18> 상기 화합물의 메탄설폰산염의 경우 물에 대한 수용해성이 증가되지만, 경구투여 후 위장관내에서 용출시 메탄설폰산과 상기 화합물로 해리되기 때문에 여전히 pH 의존적인 난용성 약물의 특성을 나타낸다. 따라서, 본 발명에 따라 경구용 제제

로 제조할 경우 용출초기 겔화가 진행되기 전 약물을 빠르게 분산시킴으로써 용출 속도와 생체이용율을 크게 증가시킬 수 있다. 상기 화합물의 배합량은 원하는 약효를 나타내는 양으로서 특별히 제한되지는 않지만, 바람직하게는 1-60%의 범위이다.

<19> 본 발명의 경구용 제제에서 겔 형성을 저해하는 고분자로는, 용출초기 빠르게 수분을 흡수하여 크게 팽윤하고 약물입자를 분산시킴으로써 제제의 표면에서부터 진행되는 겔화를 효과적으로 저해할 수 있는 특성을 가지며, 이러한 고분자로는 카르복시메틸스타치나트륨과 같은 전분유도체; 카르멜로오스나트륨, 카르멜로오스 칼슘, 크로스카르멜로오스나트륨 등과 같은 셀룰로오스 유도체 중에서 선택되며, 이 중에서도 카르복시메틸스타치나트륨, 크로스카르멜로오스나트륨이 바람직하다. 고분자의 함량은 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염 1 중량부에 대하여 0.5 중량부 내지 5 중량부를 포함한다. 만일 0.5 중량부 미만이면 약물이 고르게 분산되지 않아 담체에 의한 용출 초기 겔 형성 저해 효과가 적어 용출속도의 개선효과가 감소될 수 있고, 5 중량부 이상이면 더 이상 용출속도의 개선이 나타나지 않으며, 제제의 크기가 커져 복용시 어려움으로 인해 환자 순응도가 떨어지는 문제점이 있다.

<20> 또한, 본 발명의 경구용 제제에서, 탄산염은 용출 초기 위액과 반응하여 이산화탄소를 발생시켜 발포성 붕해를 일으킴으로써 약물의 분산이 가능하도록 하여 용출속도를 증가시키는 역할을 한다. 사용가능한 탄산염으로는 탄산나트륨, 탄산칼륨 등의 탄산 알칼리금속염; 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등의 탄산수소 알칼리

금속염; 탄산칼슘, 탄산마그네슘 등의 탄산 알칼리토금속염 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상을 포함하며, 이 중에서 탄산수소나트륨과 탄산칼슘이 바람직하다. 탄산염의 함량은 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염 1 중량부에 대하여 0.1 중량부 내지 6 중량부, 바람직하게는 0.2 중량부 내지 2중량부를 포함한다. 만일 0.1 중량부 미만이면 그 효과가 작고, 6 중량부 이상이면 위장관내 가스 발생으로 복부 팽만이 되고, 약물 냄새와 함께 가스가 역류되며, 나트륨염 등을 과잉섭취하게 되는 단점이 있다.

<21> 본 발명의 경구용 제제를 제조할 시, 상기 구성성분 외에 약제학적으로 허용 가능한 통상의 부형제 또는 보조제를 첨가하여 통상의 약제학적 방법으로 제제화하여 정제, 캡슐제, 과립제, 세립제 등의 경구투여용 고형제형으로 제조될 수 있다. 즉 본 발명의 과립체를 분말 또는 과립의 형태로 직접 경질캡슐에 충전하거나, 과립체에 활택제 및 기타 약제학적으로 허용되는 첨가제 등을 첨가하여 분말 또는 과립의 형태로 경질캡슐에 충전하거나, 타정에 필요한 약제학적 첨가제를 첨가하고 공지된 방법에 따라 압축성형하여 정제로 제형화 할 수 있다. 그 중에서도 캡슐제에 대해서 본 발명의 효과를 한층 높일 수 있다. 이는 본 발명의 과립체를 압축성형하여 정제화 할 경우 충분한 붕해력을 얻기 위해서는 활성성분의 중량 대비 첨가제를 과량 사용해야 하므로 정제의 크기가 커져 복용이 어려운 단점이 있을 수 있지만, 캡슐제의 경우 다른 부형제의 첨가없이도 본 발명의 과립체를 분말 혹은 과립의 형태로 직접 경질캡슐에 충전하여 고용량의 캡슐제형을 얻을 수 있기 때문이

다.

<22> 본 발명의 경구용 제제에는 통상 약제학적으로 허용되는 제제용 첨가제가 사용될 수 있으며, 예컨대 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제, 계면활성제, 착색제, 교미교취제(taste masking agent/smell masking agent) 등을 들 수 있다.

<23> 부형제로서는 약제학적으로 허용되는 통상적인 부형제가 사용될 수 있으며, 바람직하게는 약물의 빠른 분산에 기여하여 용출속도를 증가시킬 수 있는 인산수소칼슘, 인산칼슘, 침강 탄산칼슘, 탄산마그네슘등의 무기부형제이다.

<24> 결합제 및 활택제로서는 약제학적으로 허용되는 통상적인 결합제 및 활택제가 사용될 수 있으며, 예를 들면 결합제로서는 엷, 아라비아고무, 카르멜로오스 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등이 있으며, 활택제로서는 카르나우바납, 경질무수규산, 합성규산알루미늄, 스테아린산, 스테아린산마그네슘, 톨크, 인산수소칼슘을 들 수 있다.

<25> 붕해제로서는 통상적으로 사용되는 붕해제가 모두 사용될 수 있으며, 바람직하게는 카르복시메틸스타치나트륨, 크로스포비돈, 카르멜로오스, 카르멜로오스칼슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 결정셀룰로오스가 사용될 수 있고, 더욱 바람직하게는 카르복시메틸스타치나트륨, 크로스카르멜로오스나트륨을 들 수 있다.

<26> 본 발명에서 사용되는 과립체의 조립방법으로는 이미 알려진 습식 조립법을 사용할 수 있다. 즉, 화학식 1의 화합물 및 그의 염과 겔 형성을 저해하는 고분자, 필요에 따라서 추가로 탄산염, 기타 첨가제를 혼합하고, 에탄올, 이소프로판올 등

의 단일용매 또는 이들의 혼합용매에 결합제를 녹인액을 첨가하고, 교반 조립기, 고속교반 조립기 등을 사용하여 교반 조립한다. 별도의 방법으로는 상기 혼합물에 결합액을 첨가후 연합하여 압출 조립기를 사용하여 조립, 정립한다.

<27> 또한 다른 방법으로서 상기 혼합물에 유동층 조립기, 전동교반 유동층 조립기 등을 사용하여 유동 하에 결합액을 분무하여 조립한다.

<28> 본 발명의 경구용 제제에서 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설을 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다. 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염의 일일 투여량은 10~1,000mg/kg 이고, 바람직하게는 50~500mg/kg이며, 하루 일회 내지 수회 투여하는 것이 바람직하다.

<29> 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 이에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

<30> 참고예 : 겔화 시험

<31> 본 발명의 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염의 농도에 따른 겔화정도를 평가하기 위하여, 하기와 같은 실험을 수행하였다.

<32> 본 발명의 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염 200mg을 물 10ml에 잘 분산시켜 녹이고(20mg/ml), 이를 단계별로 희석하여 20, 10, 5 및 1 mg/ml의 용액을 준비하였다. 상기 희석된 용액을 하기 조건에 따라 점도를 측정하였다.

<33> 결과는 표 1에 나타내었다.

【표 1】

조건	농도(mg/ml)	점도(cP)
(a) 기기 : 브룩필드 디지털 점도계 (Brookfield digital viscometer DV-II+)	1	2.5
	5	13.9
(b) 온도 : 20℃ ±0.3℃	10	33.0
(c) 각속도(Spindle) : S 51	20	141.2

<35> 표 1에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염은 수용액중에서 겔을 형성하는 특성이 매우 큰 약물로, 농도가 증가함에 따라 점도가 크게 증가하였으며, 이러한 겔 형성 특성에 대해 다른 염에 대해서도 시험한 결과 겔 형성의 특성을 보임을 확인하였다.

<36> 실시에 1~10 및 비교예 1~10 : 캡슐의 제조

<37> 본 발명의 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염과 겔 형성을 저해하는 고분자를 혼합하고, 에탄올, 이소프로판올 등의 단일용매 또는 이들의 혼합용매에 폴리비닐피롤리돈을 녹인 뒤 이 액으로 연합하여 제립하고, 50℃에서 건조한 후 25 메쉬 체로 정립하여 과립체를 얻었다. 이를 0호 캡슐에 본 발명의 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염으로서 200mg 해당량을 충전하였다.

<38> 본 발명의 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염과 겔 형성을 저해하는 고분자

를 혼합한 실시예 1~3 및 비교예 1~7의 조성비는 표 2에 나타내었으며, 본 발명의 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염, 겔 형성을 저해하는 고분자 및 탄산염을 혼합한 실시예 4~10 및 비교예 8~10의 조성비는 표 3에 나타내었다.

【표 2】

<39>

	실시예(과립체, mg)			비교예(과립체, mg)						
	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7
화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
카르복시메틸스타치나트류	100									
크로스카르멜로오스나트류		100								
카르멜로오스칼슘			100							
크로스포비돈				100						
저치환도 셀룰로오스					100					
미세결정 셀룰로오스						100				
전분							100			
유당								100		
만니톨									100	
백당										100
폴리비닐피롤리돈	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

【표 3】

<40>

	실시예(과립체, mg)							비교예 (과립체, mg)		
	4	5	6	7	8	9	10	8	9	10
화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
카르복시메틸스타치나트류	50		50		100	80	80			
크로스카르멜로오스나트류		50		50						
탄산수소나트류			10		20			10		
탄산칼슘				10					10	
탄산칼륨										10
인산수소칼슘						20				
만니톨							20			
유당								40	40	40
폴리비닐피롤리돈	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

<41>

실시예 11 : 캡슐의 제조

<42> 본 발명의 화학식 1의 화합물의 염산염 100mg과 카르복시메틸스타치나트륨 100mg을 혼합하고, 에탄올, 이소프로판올 등의 단일용매 또는 이들의 혼합용매에 폴리비닐피롤리돈 4mg을 녹인 뒤 이 액으로 연합하여 제립하고, 50℃에서 건조한 후 25 메쉬 체로 정립하여 과립체를 얻었다. 이를 0호 캡슐에 본 발명의 화학식 1의 화합물의 염산염으로서 200mg 해당량을 충전하였다.

<43> 대조예 1 :

<44> 본 발명의 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염 200mg을 45 메쉬 체로 정립하고, 이를 0호 캡슐에 200mg으로 충전하였다.

<45> 대조예 2 :

<46> 본 발명의 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염 100mg에 카르복시메틸스타치나트륨 100mg을 균질하게 단순혼합하고, 이를 0호 캡슐에 본 발명의 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염으로서 200mg 해당량을 충전하였다.

<47> 대조예 3 :

<48> 본 발명의 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염을 75mg/5ml의 농도로 물에 녹였다.

<49> 대조예 4 :

<50> 본 발명의 화학식 1의 화합물의 염산염 200mg을 45 메쉬 체로 정립하고, 이를 0호 캡슐에 200mg 해당량으로 충전하였다.

<51> 실험예 1 : 용출시험

<52> 실시예 1-11, 비교예 1-10, 및 대조예 1-2, 및 4에서 제조된 캡슐을 하기의 조건에 따라 용출시험을 실시하였다.

<53> 검액 채취는 5, 10, 15, 30, 60 및 120분에 용출액 3 ml를 취하였고, 이때 미리 37℃로 가온한 제 1액 3 ml로 보충하였다. 검액은 먼저 원심분리하고 상등액을 취하여, 0.4 μ m 막으로 여과한 후 UV(모델명 : HITACHI U3000)로 약물의 함량을 측정하여 각 시간별 용출된 약물의 양(% released)을 구하였다.

<54> 결과는 표 4 ~ 7 및 도 1에 나타내었다.

<55> ※ 용출시험 조건 (대한약전 제 8개정 일반시험법 용출시험법 제 2법(패들법))

<56> - 용출액 : 제 1액(pH 1.2) 900ml

<57> - 온도 : 37 \pm 0.5℃

<58> - 패들 회전수 : 50rpm

<59> - 용출시간 : 2 시간

<60>

- 분석방법 : UV 파장 254 nm

【표 4】

<61>

		용출율(%)					
		5분	10분	15분	30분	60분	120분
실시예	1	9.0	53.9	75.8	89.9	94.5	100.3
	2	7.2	42.3	70.2	85.4	92.8	99.8
	3	5.1	38.6	62.3	78.3	85.2	94.5
비교예	1	4.0	9.3	13.6	22.3	33.2	48.1
	2	1.0	1.5	2.3	4.2	8.2	13.5
	3	0.8	3.0	8.0	17.9	29.5	38.2
	4	1.1	3.6	8.5	16.2	31.2	42.8
	5	0.3	1.6	3.1	7.4	13.4	22.2
	6	0.5	2.3	4.3	8.4	15.9	26.3
	7	0.8	2.1	3.9	9.4	17.2	28.6

【표 5】

<62>

		용출율(%)					
		5분	10분	15분	30분	60분	120분
실시예	4	8.3	38.2	48.8	62.1	74.5	85.3
	5	3.5	31.7	38.5	55.2	68.8	78.7
	6	43.2	69.3	80.2	89.1	92.3	96.6
	7	24.6	57.3	70.5	80.9	84.1	89.4
	8	48.0	76.3	87.8	95.5	97.7	100.2
	9	27.2	64.8	79.7	90.3	93.5	98.5
	10	5.2	12.8	23.7	40.0	66.0	85.3
비교예	8	3.3	10.8	18.8	32.5	44.5	62.3
	9	1.7	5.5	11.5	22.3	31.7	44.5
	10	0.6	2.1	4.7	12.2	22.9	40.5

【표 6】

<63>

		용출율(%)					
		5분	10분	15분	30분	60분	120분
대조예 1		0.3	1.6	2.5	5.3	9.8	17.6
대조예 2		0.3	1.2	2.2	7.2	19.7	35.5

【표 7】

<64>

	용출율(%)					
	5분	10분	15분	30분	60분	120분
실시예 11	8.9	35.8	53.2	81.2	91.5	101.4
대조예 4	0.6	3.1	6.2	13.5	22.9	33.7

<65>

표 4~6에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 과립체(실시예 1~11)의 용출율이 비교예 1~10, 및 대조예 1~2 및 대조예 4의 과립체보다 현저히 증가되었음을 알 수 있다. 이는 본 발명에 따른 과립체의 경우 수분을 빠르게 흡수하여 크게 팽창하면서 캡슐이 붕괴되고 이후 약물이 용출액중으로 빠르게 용출되는 것으로 판단된다.

<66>

반면, 대조예 1의 경우 약물이 수분을 서서히 흡수하면서 겔화가 진행되고 캡슐 피막과 함께 응집되어 20분이 경과해도 캡슐 피막이 완전히 제거되지 않아 용출이 느리게 일어났으며, 이후 캡슐의 모양을 그대로 유지하고 있는 겔층으로부터 약물이 서서히 용출되었다.

<67>

또한, 과립체의 제조시 흔히 사용하는 부형제로서 크로스포비돈, 저치환도셀룰로오스, 미세결정셀룰로오스, 전분, 유당, 만니톨, 백당 등을 첨가하여 과립체를 제조한 경우(비교예 1~7), 뚜렷한 용출 개선효과가 나타나지 않았다.

<68>

또한, 탄산염을 추가하여 제조한 경우(실시예 6~8)는, 추가하지 않은 경우(실시예 4~5) 또는 탄산염을 단독으로 소량 사용한 경우(비교예 8~10)보다 최대 용출을 뿐만 아니라 용출 개시 후 15분의 용출율이 70.5 % 내지 87.8 %로서 현저하게

증가되었다.

<69> 또한, 약제학적으로 허용가능한 부형제를 추가하여 경구제형으로 제제화할 경우, 만니톨과 같은 유기부형제(실시에 10)보다 인산수소칼슘(실시에 9)과 같은 무기부형제를 사용할 경우 본 발명의 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염의 용출개선에 효과적임을 알 수 있다. 이는 인산수소칼슘 등의 무기 부형제는 단순한 부형제가 아니라, 본 발명의 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염의 사이사이에 위치하면서 용해될 때 겔화를 효과적으로 저해하여 약물의 빠른 분산에 기여하기 때문으로 판단된다.

<70> 또한, 본 발명의 화학식 1의 화합물의 염산염의 1중량부에 대하여 카르복시 메틸스타치나트륨 1중량부를 첨가하여 과립체화 한 경우(실시에 11), 화학식 1의 화합물의 염산염(대조예 4)에 비해 용출율이 현저하게 증가함을 확인하였다.

<71> 따라서, 화학식 1의 화합물은 용출초기 약물입자간에 서로 응집되면서 단단한 형태의 겔을 형성하기 전에 겔 형성을 효과적으로 억제하는 고분자를 첨가하여 과립체화 함으로써 목적하는 빠른 용출을 달성할 수 있고, 필요시 추가로 탄산염을 첨가할 경우 초기 용출율의 개선이 뚜렷하게 나타남을 알 수 있다.

<72> 실험예 2 : 체내 동태시험

<73> 실시예 1 및 8, 대조예 1 및 3에서 제조된 캡슐의 생체내 흡수율을 알아보기 위하여, 하기와 같은 시험을 수행하였다.

<74> 1) 실험동물

<75> 실험동물로 사용한 비글견(beagle dog)는 수컷으로서 중앙실험동물에서 공급 받아 사용하였다. 생체내 흡수율 실험에 사용된 동물의 체중은 7.6 ~ 10.5 kg이었으며, 실험에 사용되기 전에 약 1주일 이상을 실험실에서 순화시킨 후 사용하였고, 동물실험은 투여제제 당 3 마리 이상을 사용하였다.

<76> 2) 약물 투여

<77> 동물을 실험 전 8시간 동안 절식시킨 후, 상기 실시예 1 및 8, 대조예 1 및 3에서 제조된 각각의 캡슐을 무게 1 kg당 상기 화학식 1의 화합물의 양으로서 50mg의 용량으로 경구투여하였다.

<78> 3) 채혈 및 분석

<79> 상기와 같이 각 캡슐을 경구투여한 후, 위장을 통하여 혈액으로 흡수된 혈장 내 활성성분의 농도를 측정하기 위하여 다음과 같이 수행하였다. 약물 투여 후, 일정 시간 간격(0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 5, 8, 24시간)으로 비글견의 요측피정맥에서 혈액을 채취하고 농도 분석시까지 -20℃의 온도에서 냉동 보관하였다. 혈장의 시료 처리는 혈장 부피에 해당하는 내부표준물질용액(베타메타손을 아세토니트릴에 녹여 30 μ g/ml 농도로 제조)을 가하고, 1분간 진탕기로 혼합한 후 12,000 rpm에서 10 분간 원심 분리시키고 혈장중의 활성성분을 HPLC(모델명 : Waters Module 1)로 정량

하였다.

<80> 체내동태시험에서 생체이용율의 증가를 판단하기 위해서, 대조예 1은 흡수에 있어 화학식 1의 화합물의 용출이 율속단계인 대조예로서 사용하였고, 대조예 3은 흡수에 있어 화학식 1의 화합물의 용출이 더 이상 흡수의 율속단계가 되지 않는 대조예로서 사용하였다.

<81> 화학식 1의 화합물을 실험동물에 경구투여한 후의 혈중농도변화는 표 8 및 도 2에 나타내었으며, 이들의 모든 약물동태학적 파라미터는 표 9에 나타내었다.

【표 8】

시간(hr)	화학식 1의 화합물의 혈중농도($\mu\text{g}/\text{ml}$, n=3)			
	실시예 1	실시예 8	대조예 1	대조예 3
0.5	0.21 ± 0.01	0.21 ± 0.01	0.09	0.27 ± 0.00
1.0	0.36 ± 0.10	0.28 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.28 ± 0.06
1.5	0.36 ± 0.13	0.35 ± 0.04	0.12 ± 0.02	0.39 ± 0.18
2.0	0.32 ± 0.16	0.44 ± 0.06	0.12 ± 0.01	0.49 ± 0.04
3.0	0.26 ± 0.17	0.69 ± 0.16	0.18 ± 0.11	0.51 ± 0.12
5.0	0.20 ± 0.08	0.32 ± 0.05	0.10 ± 0.01	0.56 ± 0.28
8.0	0.18 ± 0.10	0.22 ± 0.17	-	0.43 ± 0.27
24.0	-	0.22 ± 0.01	-	-

【표 9】

	화학식 1의 화합물의 약물동태학적 파라미터			
	실시예 1	실시예 8	대조예 1	대조예 3
$C_{\max}(\mu\text{g}/\text{ml})$	0.43 ± 0.07	0.69 ± 0.16	0.19 ± 0.10	0.67 ± 0.11
$T_{\max}(\text{hr})$	1.33 ± 0.29	3.00 ± 0.00	2.67 ± 0.58	3.83 ± 2.02
반감기(hr)	3.04	3.61 ± 1.17	측정불가	측정불가
$\text{AUC}_{0-t}(\mu\text{g hr}/\text{ml})$	1.85 ± 0.41	2.89 ± 0.33	0.61 ± 0.16	3.29 ± 1.18
총 AUC($\mu\text{g hr}/\text{ml}$)	2.51	4.03 ± 0.12	측정불가	측정불가
C_{\max} 비율	2.3	3.6	1	3.5
AUC_{0-t} 비율	2.5	4.7	1	5.4

<84> ※ C_{\max} : 최대혈중농도

<85> T_{\max} : 최대혈중농도 도달시간

<86> AUC_{0-t} : 0~t 시간대 혈중농도곡선하면적

<87> 총 AUC : 0~ ∞ 시간대 혈중농도곡선하면적

<88> 표 8 및 도 2에 나타난 바와 같이, 화학식 1의 화합물의 혈중농도는 실시예 1(화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염 + 카르복시메틸스타치나트륨)의 경우 시간이 지남에 따라 완만하게 감소하며, 실시예 8(화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염 + 카르복시메틸스타치나트륨 + 탄산수소나트륨)의 경우 투여후 3시간 까지 혈중농도가 상승하다가 그 이후부터 감소함을 알 수 있다. 반면, 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염 원료(대조예 1)의 경우 시간에 따른 혈중농도변화가 거의 없고, 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염을 물에 녹인(대조예 3) 경우 투여후 5시간 까지 혈중농도가 상승하다가 그 이후부터 감소함을 알 수 있다.

<89> 또한, 표 9에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따라 제조된 캡슐제(실시예 1 및 실시예 8)를 비글견에 경구투여시킨 결과, 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염 원료(대조예1)보다 C_{\max} 와 AUC_{0-t} 의 증가율이 각각 2.3-3.6배 및 2.5-4.7배 증가되었으며, 화학식 1의 화합물의 메탄설폰산염을 물에 녹여(대조예 3) 경구투여한 결과와 비교해도 큰 차이를 보이지 않을 만큼 생체이용율이 크게 증가되었음을 알 수 있다.

【발명의 효과】

<90> 본 발명의 경구용 제제는 수분과 접촉시 스스로 겔을 형성하는 특성을 가진 활성성분에 겔 형성을 저해하는 고분자를 혼합하고 또는 추가로 탄산염을 포함하여 과립화함으로써, 초기 용출단계에서 상기 화합물이 수분과 접촉시 빠르게 분산되어 용출속도를 증가시켜 생체이용율을 향상시킨다.

<91> 또한, 본 발명의 경구용 제제는 원료약물에 비해 밀도를 크게 증가시키고, 유동성이 크게 개선되어 제조공정이 간단하며, 재현성이 있어 경제적이다.

<92> 또한, 다른 부형제의 첨가 없이도 높은 습윤성을 가지며, 적은 부형제의 사용을 통하여 하나의 유니트에 약물을 고용량으로 포함할 수 있어 최종 제형의 크기를 줄일 수 있는 효과가 있다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

수분과 접촉시 스스로 겔을 형성하는 특성을 가진 활성성분과 겔 형성을 저해하는 고분자를 포함하는 생체이용율을 향상시킨 경구용 제제.

【청구항 2】

제 1항에 있어서, 상기 활성성분은 N-히드록시-4-{5-[4-(5-이소프로필-2-메틸-1,3-티아졸-4-일)페녹시]펜톡시}-벤즈아미딘 및 그의 염인 것을 특징으로 하는 생체이용율을 향상시킨 경구용 제제.

【청구항 3】

제 2항에 있어서, 상기 염은 메탄설폰산염 또는 염산염인 것을 특징으로 하는 생체이용율을 향상시킨 경구용 제제.

【청구항 4】

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 겔 형성을 저해하는 고분자의 함량은 활성성분 1 중량부에 대하여 0.5 중량부 내지 5 중량부 포함하는 것을 특징으로 하는 생체이용율을 향상시킨 경구용 제제.

【청구항 5】

제 4항에 있어서, 상기 겔 형성을 저해하는 고분자는 카르복시메틸스타치나 트롬과 같은 전분유도체; 카르멜로오스나트륨, 카르멜로오스칼슘, 크로스카르멜로 오스나트륨 등과 같은 셀룰로오스 유도체 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 생체이용율을 향상시킨 경구용 제제.

【청구항 6】

제 5항에 있어서, 상기 겔 형성을 저해하는 고분자는 카르복시메틸스타치나 트롬 또는 크로스카르멜로오스나트륨인 것을 특징으로 하는 생체이용율을 향상시킨 경구용 제제.

【청구항 7】

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제에 추가로 탄산염을 포함하는 생체이용율을 향상시킨 경구용 제제.

【청구항 8】

제 7항에 있어서, 상기 탄산염은 탄산나트륨, 탄산칼륨 등의 탄산 알칼리금속염; 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등의 탄산수소 알칼리금속염; 탄산칼슘, 탄산 마그네슘 등의 탄산 알칼리토금속염 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상을 포함하는

것을 특징으로 하는 생체이용율을 향상시킨 경구용 제제.

【청구항 9】

제 8항에 있어서, 상기 탄산염은 탄산수소나트륨 또는 탄산칼슘인 것을 특징으로 하는 생체이용율을 향상시킨 경구용 제제.

【청구항 10】

제 9항에 있어서, 상기 탄산염의 함량은 활성성분 1 중량부에 대하여 0.1 중량부 내지 6 중량부 포함하는 것을 특징으로 하는 생체이용율을 향상시킨 경구용 제제.

【청구항 11】

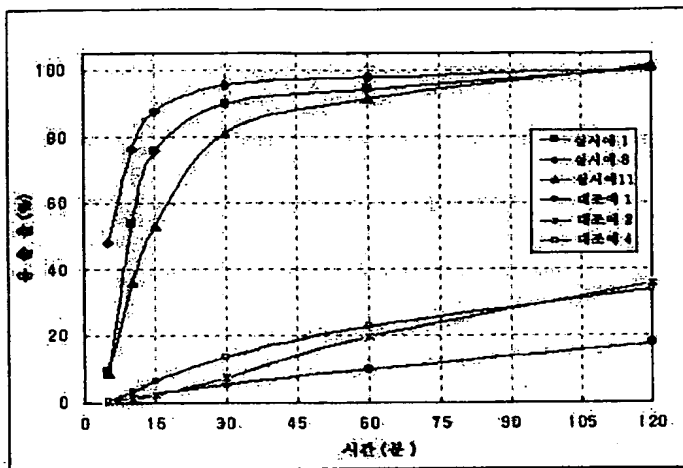
제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경구용 제제는 정제, 캡슐제, 과립제, 세립제 중에서 선택된 제제인 것을 특징으로 하는 생체이용율을 향상시킨 경구용 제제.

【청구항 12】

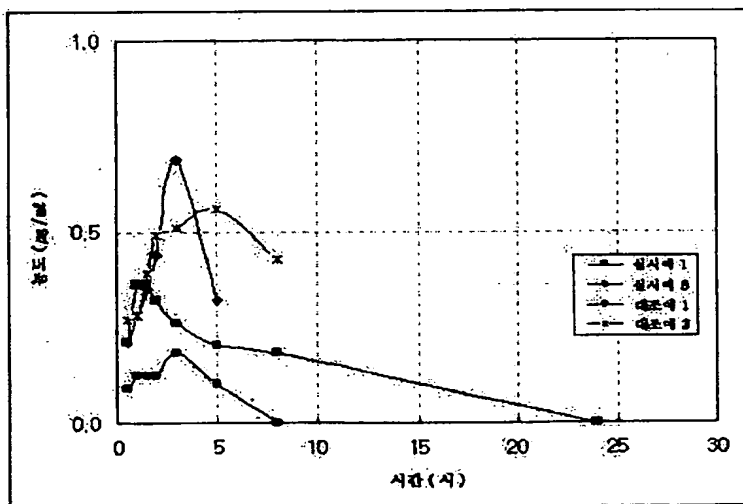
제 11항에 있어서, 상기 경구용 제제는 캡슐제인 것을 특징으로 하는 생체이용율을 향상시킨 경구용 제제.

【도면】

【도 1】



【도 2】



From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

To:

SON, Min
19th Floor, City Air Tower 159-9
Samseong-dong, Gangnam-gu
Seoul 135-973
RÉPUBLIQUE DE CORÉE

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 17 March 2006 (17.03.2006)	
Applicant's or agent's file reference PCTA9511-685	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/KR2005/003934	International filing date (day/month/year) 22 November 2005 (22.11.2005)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 23 November 2004 (23.11.2004)
Applicant DONG WHA PHARMACEUTICAL IND. CO., LTD. et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, **on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c)** which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
23 November 2004 (23.11.2004)	10-2004-0096390	KR	22 February 2006 (22.02.2006)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Carlos Roy - Gijsbertus Beijer

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Telephone No. +41 22 338 95 61

Facsimile No. +41 22 338 82 70